

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-507090

(P2003-507090A)

(43) 公表日 平成15年2月25日 (2003.2.25)

(51) IntCl.⁷

識別記号

F I G U R E 1 (参考)

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

K 4 C 0 8 1

A 6 1 K 6/033

A 6 1 K 6/033

4 G 0 1 2

C 0 4 B 28/34

C 0 4 B 28/34

(C 0 4 B 28/34

24:10

審査請求 有

予備審査請求 未請求(全 23 頁)

最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-516584(P2001-516584)

(86) (22) 出願日 平成12年8月14日 (2000.8.14)

(85) 翻訳文提出日 平成13年4月13日 (2001.4.13)

(86) 国際出願番号 PCT/EP00/07915

(87) 国際公開番号 WO01/012242

(87) 国際公開日 平成13年2月22日 (2001.2.22)

(31) 優先権主張番号 199 38 704.4

(32) 優先日 平成11年8月14日 (1999.8.14)

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY,

DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I

T, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP, U

S

(71) 出願人 イフォクレール ヴィヴァデント アクチ
エンゲゼルシャフト

Ivoclar Vivadent AG

リヒテンシュタイン公国 シャーアン エ

ンゼル 9494 { Bendererstr. 2 FL-9494

Schaan Liechtenste

in

(72) 発明者 レスラー, ラルフ

ドイツ国 ウルツラハ 35578

メンガッセ 9

(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトおよび動物の身体内への移植のための組成物

(57) 【要約】

骨の置換としてのヒトの身体内への移植のための組成

物、および動物の身体内への移植のための組成物は、と

りわけカルシウムおよびリンを含み、そして、特に粉末

の混合物、および混合液体を含む。これらは、室温およ

び/または体温において硬化するリン酸カルシウムのセ

メントペーストを調製するために好適である。この反応

系は、 CaKPO_4 、 $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_3$ 、および Ca $\text{a}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を備えた粉末状のベースの混合

物を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) CaKPO_4 、(b) $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ および(c) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

の基本混合物を含む、移植可能な組成物。

【請求項2】 前記基本混合物が、以下

80～65重量%の CaKPO_4 (a) および $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ (b) の組成
み合わせ、ならびに20～35重量%の $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (c)

を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 CaKPO_4 および $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ の総質量に対して、
 CaKPO_4 の重量による割合が、1%と99%との間にあり、そして $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ の重量による割合が、99%と1%との間にある、請求項1または
2に記載の組成物。【請求項4】 前記基本混合物が、粉末混合物の形態で存在する、請求項1
～3のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項5】 以下の成分、

 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 CaCO_3 、 CaSO_4 、 $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 CaHPO_4 、ナノ粒子状ヒドロキシルアパタイト、
の少なくとも一つをさらに含む、請求項1～4のいずれか一つに記載の組成物。【請求項6】 請求項1～5のいずれか一つに記載の組成物であって、該組
成物は、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ および CaCO_3 のさらなる混合物を有する前記基
本混合物の粉末混合物を含み、そして該粉末混合物に対して、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
の重量による割合が、1%と30%との間にあり、かつ CaCO_3 の重量による
割合が、30%と1%との間にある、組成物。【請求項7】 請求項1～6のいずれか一つに記載の組成物であって、該組
成物は、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ のさらなる混合物を有する前記基本混合物の粉末混
合物を含み、そして該粉末混合物に対して、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の重量による割
合が、1%と60%との間にある、組成物。

【請求項8】 請求項1～7のいずれか一つに記載の組成物であつて、該組成物は、 CaCO_3 を加えた前記基本混合物の粉末混合物を含み、そして該粉末混合物に対して、 CaCO_3 の重量による割合が、1%と60%との間にある、組成物。

【請求項9】 以下の成分、
マンノースー6ーリン酸、サッカロースー8硫酸、ナトリウム錯塩またはカリウム錯塩の形態のサッカロースー8硫酸、抗生物質および消毒薬、
の少なくとも一つをさらに含む、請求項1～8のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項10】 混合液体もまた含む、請求項1～9のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項11】 前記混合液体が、水含有性である、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】 ペーストの形態で存在する、請求項10または11に記載の組成物。

【請求項13】 前記混合液体が、マンノースー6ーリン酸の水溶液、サッカロースー8硫酸の水溶液、またはこれらの混合物の水溶液を含む、請求項10～12のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項14】 前記混合液体が、 Na_2HPO_4 の水溶液を含む、請求項10～13のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項15】 前記混合液体が以下の成分、
マンノースー6ーリン酸、サッカロースー8硫酸、ナトリウム錯塩またはカリウム錯塩の形態のサッカロースー8硫酸、 Na_2HPO_4 、抗生物質および消毒薬、
の少なくとも一つを含む、請求項10～14のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項16】 生物学的に活性なタンパク質をさらに含む、請求項1～15のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項17】 生物学的に活性なタンパク質として、成長因子、骨形態形成タンパク質、エナメルアメルゲニンおよび／またはエラスターゼインヒビターを含む、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】 骨、歯またはそれらのペーストの修復または置換のための

、請求項1～17のいずれか一つに記載の組成物の使用。

【請求項19】 前記組成物が、前記選択された基材上でペーストの形態に変形され、成形され、そして硬化される、請求項18に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ヒトおよび動物の身体への移植のための組成物に関する。

【0002】

これら移植可能な組成物は、骨または歯およびその一部の置換または修復に関して特に貢献する。これらは、歯科学の分野において（すなわち、歯および咀嚼器官の骨格において）特に好ましく用いられ、従って歯科材料として用いられる。この組成物は、特に粉末混合物および混合液体を含み、これらは使用（すなわち、移植）前に直接混合され、硬化ペーストを形成する。粉末混合物の主要な部分は、リン酸カルシウムを含む種々の組成物の粉末を含む。この混合液体は、例えば、とりわけ、生物学的に分解性および／または組織統合の加速を改善するための物質の添加を伴う脱塩水または水溶液である。抗生物質および／または消毒薬もまた、感染を防ぐためにこの組成物に混入され得る。 【0003】

本発明の目的は、技術水準に対応する骨の置換のための移植系に存在する不利益を避けることである。これらの不利益は、例えば、以下である：

・ 以下は、骨移植物が固形材料から作製された物質を用いる場合の不利益である：

・ 骨組織中の埋められる穴を完全に塞ぐために移植物または骨組織において、高価な適応が必要である。

・ 以下は、ペーストを生成するために混合され得る移植物を用いる場合、先に述べられた不利益は、生じないが、以下のような一連の他の不利益が存在する：

・ 混合されたペーストの硬化時間が、時折非常に短く、これは複雑な手術の際の主要な障害である。非常に長い硬化時間を伴うペーストもまた存在するが、これもまた所望されない。これらが骨組織へ導入された後かつ硬化する前、これらのペーストは、例えば、血液のような液体に部分的に抵抗性ではない、すなわち、これらは液体を吸収、そして柔らかくなる。

【0004】

- ・硬化されたペーストの強度値が、時折低い。特に、最初の強度が、多くの場合において非常に低い。
- ・ペーストに基づく公知の移植材料において、組織の統合および再吸収が生じる割合は、非常に低い。
- ・このような移植物は、生物学的な分解性が全くないかほんのわずかのいずれかである。

【0005】

この点の詳細は、以下に記載されるような技術水準から出現する：

ヒトおよび動物の身体に見い出されるミネラルの骨材料は、主にヒドロキシルアパタイト様の構造物から成り、ここで本質的に存在する元素は、カルシウムおよびリンである。しかし、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびバリウムのような他の成分もまた、骨物質に生じる。

【0006】

天然の骨による、失った骨組織の置換は、今日でさえまだ考慮すべき問題が存在する。これは、特に顎の外科において、災害外科において、および整形外科において適用する。これらの問題は、自己の骨を用いる場合、自己の骨の限定された利用可能性もしくは莫大な費用に起因し、または同種異系の骨を用いる場合、疾患の伝染の危険性と結びつく不十分な品質に起因する。

【0007】

しかし、固形物質として現在利用可能なBio-Oss（登録商標）、Synthacer（登録商標）または生体ガラスのような合成骨置換材料もまた、考慮すべき不利益を有する。これら不利益には、例えば、前もって形成された、顆粒性の構造に起因して、これらが骨の欠損へ移植するのに最適ではないことがある。これは、口腔内のスペース不足の理由で特に歯科学においてあてはまる。この場合、前もって形成された骨置換を位置決めすることは、非常に大きな困難を伴う。これら部分的に焼結する材料のさらなる不利益は、これらが骨として統合されるにもかかわらず、完全には分解されず、天然の骨によって完全には置換されないことである。

【0008】

【0009】

【000111】

Drille's sensらによる刊行物(Bioorganic and Medicinal Chemistry, 9巻, 1996, 231~234頁)において、非結晶性リン酸カルシウムセメントが記載され、このカルシウム／リンの比(Ca/P)は1未満である。これらのセメントは、 $\text{Ca} + (\text{H}_2\text{P}\text{O}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{カルシウムリン酸水和物 (MCPPM)}$ および CaKPO_4 または MCPPM および $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ の混合物がなる。体液中での相対的に高い溶解性の結果、これらは、先に記載された高いCa/P比を伴うセメントよりも低い圧力強度を有する。この減少した圧力強度は、これ

ら移植材料の不利益である。

【0012】

一方、体液中のこのような材料の溶解度は、たとえ少なくとも所望される。なぜなら次いで、この材料は、その場合がセメントであるときよりも体細胞による方がより素早く広がり得るからである。セメントまたは動物の体液中で不溶性であり、そして本質的に骨変換可能として記載されなければならない。

【0013】

硬化後のその低い圧力強度の不利益の他に、MCPMおよび CaKPO_4 を含む系はまた、その作用時間が3分未満であるという不利益を有する。

【0014】

この作用時間は、困難な移植手術の際には明らかに短か過ぎる。同様に述べられたMCPMおよび $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ （を含む）系は、さらに高い圧力強度を有するが、その硬化期間は、MCPMおよび CaKPO_4 を含む系と比べて明らかに非常に長過ぎる。

【0015】

このようなセメントの系および硬化後にそれらの系から生じる $(\text{Ca}_3(\text{H}_2\text{P}\text{O}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O})$ （=MCPM）、ヒドロキシルアパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ など）産物は、米国特許第4,673,355号、同5,053,212号または欧州特許第0543765号により公知である。しかし、これらの材料の再吸収能および硬化期間は、上述のように、まだ良好ではない。

【0016】

この理由のために、本発明の課題は、硬化可能な、リン酸カルシウム含有ペーストが混合し得る新しい移植可能な組成物を開発することである。重要なことは、患者への治療の成功のために改良された生物学的な特性であったが、処置する医師にとってより有利な操作特性（例えば、硬化時間に関して）もまた重要であった。本発明による組成物は、理想的な様式においてこれらの条件を履行する。

【0017】

本発明は、特に以下の利益を提供する。本発明による組成物は、患者に移植される。硬化するペーストを生成するために混合され得ることから、その結果は、患者

に存在する骨構造に対して理想的な適合性がもたらされる。

・組成物の改変を通じて、硬化時間は変化し得、これは使用の際に特に有利である。

・硬化の間、組成物は、例えば、出血する骨の傷とともに流出し得る血液のような、外部から作用する液体に抵抗性である。

・移植ペーストが硬化した後、移植物の高い最初の強度が非常に早く生じる。

・組織統合が、添加剤によってかなり促進され得る。

・特別な型の組成物が、良好な生物学的な分解性を導き、その速度は、加えられた添加剤によって影響を与えられ得る。

技術水準に対応する移植物の場合において、これらの陽性な特性は、お互いの組合せに存在しない。したがって、本発明による移植可能な組成物は、かなりの技術的進歩を示す。

本発明による移植可能な組成物は、種々の異なる材料の組合せからなり得る。

(a) CaKPO_4

(b) $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ および

(c) $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ の割合を基に、(a)と(b)と(c)の組合せは、本発明の基本的混合物を含むことを特徴とする。

基本混合物として言及される(a)、(b) および (c)の組合せは、特に粉末混合物の形において存在する。

本発明の対象は、種々の粉状の添加剤および種々の添加剤を伴う水または水溶性の溶液からなる混合液体を有するカルシウムおよびリン含有粉末の適切な混合物である。

本発明によるカルシウムおよびリン含有粉末の混合物の主要な特性は、主要な部分として、基本混合物として記載される、 CaKPO_4 、 $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$

)₂および $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (=MCPM) の特定の混合物を含むことである。この基本混合物には、好ましくは、さらなるリン酸カルシウム含有粉末が添加される。しかし、他の物質の混入もまた、可能である。技術水準に対応するセメント系における前述の不利益は、本発明による組成物を用いて避けられる。

【0023】 本発明による組成物は、好ましくは、以下に示す成分を含む。

本発明による組成物の好ましい粉末混合物は、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ および／または CaCO_3 を加える基本混合物からなる。ここで、なおさらなる可変部には、他のリン酸カルシウム含有物質および他の添加物が混入され得る。個々に指定された成分の含量比の改変によって、本発明による組成物の特性は、広い範囲にわたって変化し得、従って、それぞれの必要性に適應させ得る。

【0024】 本発明による組成物は、好ましくは、以下に示す成分を含む。

さらに、本発明による組成物は、好ましくは、特に水を含み得る混合液体を含む。この液体を用いて、この組成物は、ペーストへと処理される。このペーストは、処理するための基材の上にもたらされ、成形され、降して最終的に硬化される。

【0025】 本発明による組成物は、好ましくは、以下に示す成分を含む。

混合および硬化に用いられる混合液体は、上述のように、この組成物の陽性な特性もまた同様に影響され得る添加剤を含み得る。これは、例えば、身体自身の細胞に対する硬化セメントの生物学的な接近可能性に関してあてはまる。なぜなら、これによって組織統合が正に本質的に依存するからである。

【0026】 本発明による組成物は、好ましくは、以下に示す成分を含む。

この混合液体は、好ましい処方において、マンノースー6-リン酸 (M-6-P) の水溶液を含む。いくつかの処方において、サッカロースー8-硫酸がこの混合液体に添加されることもまた提供される。混合液体中のマンノースー6-リン酸およびサッカロースー8-硫酸の混合物もまた、提供される。しかし、2つの上述の物質はまた、ある処方において粉末成分に添加され得る。好ましい処方において、サッカロースー8-硫酸は、ナトリウムまたはカリウム錯塩として用いられる。

【0027】

【請求項1】

抗生物質および消毒剤が混合液体に添加されることもまた可能である。したがって、移植物が組織中でまだ統合されない限り、感染は、生じない。最初はまだ非活性であるリン酸カルシウムセメントの移植物を通じて、細菌によるコロニー化の危険性が常に存在する。なぜなら、セメントがまだ再吸収されないおよび／または細胞性様式または血管性様式に広がらないからである。従って、物質（細菌によるコロニー化を阻害する物質、もしくは移植物の周辺への細菌阻害活性物質または細菌破壊活性物質の放出によって細菌によるコロニー化から移植物を防御する物質）とともにこのような材料を提供するために、または薬物送達系もしくは活性物質貯蔵の意味において、医薬の放出によって周辺を治療するために使用者の側部に根拠のある要求が存在する。【0028】の例示する材料は、セメント粉末に、（これは）抗生物質または（例えば、ダクトリシン®（例えば、クロルテキシジン）のような）他の細菌阻害物質および／または細菌破壊物質をセメント粉末に添加することによって達成される。しかし、この抗生物質および／または消毒剤はまた、このセメント粉末を硬化するために用いられる混合液体に加えられ得る。

【0029】の例示する材料は、使用直前に混合液体（例えば、水）と（抗生物質含有または消毒性の水溶液（例えば、市販されているようなもの）を混合液体として使用することも可能である。これに関し、以下の物質が好ましくは使用される。

【請求項2】

【0030】の例示する材料は、使用直前に混合液体（例えば、水）と（例えば、Durr, a g e n t a m i c i n 8 0 および D u r r a g e n t a m i c i n 6 0 (D u r r a l c h e m i e 製造) のようなゲンタマイシン含有注射液、トブラマイシン溶液または例えば、S o b e l i n i S o l u b i l e 3 0 0 m g , 6 0 0 m g および 9 0 0 m g のようなネリダマイシン含有溶液（または例えば、C l o n t a l i n (B a l t e r 製造) またはメトロニダゾール（例えば、v i d i (B r a u n 製造) のようなメトロニダゾール含有溶液、N a C l を用いて調製された L a v i a s e p t 溶液 (F r e s e n i u s 製造) もまた、消毒溶液としても適切である。【0031】の例示する材料は、使用直前に混合液体（例えば、水）と（例えば、Durr, a g e n t a m i c i n 8 0 および D u r r a g e n t a m i c i n 6 0 (D u r r a l c h e m i e 製造) のようなゲンタマイシン含有注射液、トブラマイシン溶液または例えば、S o b e l i n i S o l u b i l e 3 0 0 m g , 6 0 0 m g および 9 0 0 m g のようなネリダマイシン含有溶液（または例えば、C l o n t a l i n (B a l t e r 製造) またはメトロニダゾール（例えば、v i d i (B r a u n 製造) のようなメトロニダゾール含有溶液、N a C l を用いて調製された L a v i a s e p t 溶液 (F r e s e n i u s 製造) もまた、消毒溶液としても適切である。

【0031】

本発明による組成物は、硬化される量の硬化速度および圧力強度は、所望の様式で、MCPMおよび、もし存在するならば、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と共に用いる CaKPO_4 および $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ の量比の変動によって特に影響を受け得るという長所を有する。 CaKPO_4 およびMCPMの高い比率は、いくらか低い圧力強度とともに短い硬化時間を生じる。逆に、より強い圧力強度は、 $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ およびMCPMの高い比率によって達成され得、ここで、いくらか長い硬化時間を生じる。

【0032】この系に添加される成分は、この系に固有の特性に影響を与えるためのさらなる可能性は、 CaCO_3 および／またはナノ粒子ヒドロキシルアパタイト（EP 1036647 1331Aに相当する）の可変性の比率を加えることから生じる。ナノ粒子のヒドロキシルアパタイトのより高い比率は、患者の身体内で硬化した組成物の所望の良好な生物学的な分解性を与える。 CaCO_3 の高い比率は、硬化後の高い強度を導き、ここでその硬化時間はいくらか延長される。

【0033】4倍濃度の組成物は、硬化速度は、5%までの濃度で、さらに、粉末／液体混合物の硬化速度は、特に5%までの濃度での水溶性 Na_2HPO_4 溶液の添加を通じて明らかに上昇する。従って、操作者は、提示される場合に対して最適な硬化速度を選択する可能性を有する。

【0034】

骨芽細胞が、マンノースー6ーリン酸（M-6-P）に対するレセプターを有し、骨芽細胞による骨の新生は、細胞内シグナル伝達によって刺激されることは、Martinezらによる刊行物であるJ Cell Biochem、59（2）、1995によって明らかにされている。サツカロースー8硫酸の投与を通じるウサギにおける改善された骨折治療は、Youngら、In vivo soft R and iol、26（5）1991によって報告された。この場合、このサツカロースー8硫酸は、EGFおよびFGFのような局所に存在する成長（増殖）因子の結合（Szaboら、Scand J Gastroenterol、118、1991）および／または内在性のプロスタグランジン系の刺激（Stefir

なら、Am-J-Med、83(3B)、1987)を介して作用すると言われている。しかし、骨の成長に対するサッカロースー8硫酸の陽的な効果は、骨の置換に関する反応系と関係する以前の文献にまだ述べられていない。この範囲まで、本発明による組成物への物質の添加は、好ましい実施形態である。

【0035】

本発明のさらなる重要な特徴は、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ および CaCO_3 と組み合わせた基本混合物(CaKPO_4 、 $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ 、MCPM)に対する添加物としてのM-6-Pとサッカロースー8硫酸との組合せに関する。サッカロースー8硫酸は、液体成分として水溶液の形態でセメントに導入され得、また粉末形態でミネラル粉末成分に添加される。これにより、上記の使用が最適化した硬化特性および硬化後の良好な強度を伴うリン酸カルシウムセメントを調製する課題が、達成される。このセメントは、同時に成長因子を結合する能力を有する。

【0036】

これによって、新しい血管の形成を介して移植物が細胞内に広がる事が可能となる。さらに、新しい骨の形成のための骨芽細胞もまた、刺激される。

【0037】

この組合せを通じて、増強された生物学的な活性およびそれゆえ合成骨置換材料の再吸収能もまた、達成される。例えば、血液のような液体に対する耐久性は、使用した成分の接着から生じる。

【0038】

以下の相対的な重量比率を有する混合物が、基本混合物(CaKPO_4 、 $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ およびMCPM)にとって特に適切な処方として製造された：
 1. 基本混合物全体中の CaKPO_4 および $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ の比は、810%と6.5%との間にある。
 2. MCPMの比は、従って2.0%～3.5%である。
 3. これら2つの物質の全体の質量に対して、 CaKPO_4 の $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ に対する比率は、非常に広い境界内を変動し得る。従って、 CaKPO_4 の比率は、1%と99%との間にある。ここで、従って $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ の比

率は、99%と1%との間にある。

【0039】

基本混合物の3つの物質を、およそのモル比で2モルの CaKPO_4 、1モルの $\text{Ca}_2\text{Na}(\text{PO}_4)_2$ および1モルのMCPMで用いることは好ましい。

【0040】

本発明の反応系に用いた2つの成分 CaKPO_4 および $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ の調製は、特に以下に記載されるように実施される。

【0041】

CaKPO_4 の調製

第一に、1モルの K_2CO_3 を、2モルの CaHPO_4 と混合し、そしてこの粉末混合物を、 1000°C で約1時間焼く。 700°C 未満の温度への急激な冷却が、焼成に続く。この冷却期間は、1分を超えてはならない。

【0042】

$\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ の調整

$\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ を、 CaKPO_4 と同様に調製する、すなわち、同一のプロセスパラメータを、焼成および冷却に用いる。焼成前の粉末混合物は、1モルの K_2CO_3 、1モルの Na_2CO_3 および4モルの CaHPO_4 からなる。

【0043】

本発明による組成物中に含まれる成分 CaKPO_4 および $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ を、 1000°C で焼成し、次いで1分以内に 700°C 未満へと急激な冷却によって導くことが好ましい。

【0044】

本発明による組成物の生物学的特性をさらに改善するために、成長因子のような生物学的に活性なタンパク質は、粉末混合物および混合液体の両方に添加し得る。繊維芽細胞増殖因子(FGF)、骨形態形成タンパク質(BMP)、エナメルアメロゲニンまたは例えば、AEBSEF(Sigma製造のP12714)のようなエラスターゼインヒビターは、例として考慮し得る。骨形態形成タンパク質は、特定の構造クラス(ここでは、骨成長)に向かう新しい組織の合成に際するタンパク質代謝に影響を与える物質である。エナメルアメロゲニンは、歯周器官

の成長を特異的に担う別の骨形態形成タンパク質である。

【0045】**【0045】** 本発明は、骨、歯またはその一部を修復するまたは置換する組成物に関する。

粉末混合物および混合液体を含む本発明による組成物は、室温および体温の両方で凝固する移植用ペーストを産生する。

【0046】**【0046】** 本発明は、骨、歯またはその一部を修復するまたは置換する組成物に関する。硬化した移植用ペーストは、その組成物に依存する圧力強度を有し、5MPaを超え得る。それらは、使用者にとって広い範囲内で制御し得る硬化時間によって特徴付けられる。特定の実施形態は、実施例2による粉末混合物の使用であり、骨細胞の限界において最初是不活性な細胞性材料の開発が、ヒトまたは動物の身体の細胞によって非常に陽性に影響を受ける。

【0047】

【0047】

本発明は、最終的に、骨、歯またはその一部を修復するまたは置換する組成物の使用に関する。この場合特に、その組成物は、選択された基材上でペーストの形態でもたらされ、成形され、そして硬化されることが生じる。

種々の処方が、異なる適用に対して特に有利なように改善される。以下には、特に有利な処方いくつか、実施例1～実施例10に記載される。しかし、他の処方もまた、提供される。

【0049】

【0049】

(実施例1)

【0049】

13.92g CaKPO_4 および 19.93g $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{P}_2\text{O}_7)_2$ (二つの物質の混合物の各々に41.1重量%および58.9重量%に相当) ならびに 4.0141g $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (=MCBM) (基本混合物の質量全体の2.345重量%MCBMに相当) を含む基本混合物。

【0050】**【0050】** 本発明は、骨、歯またはその一部を修復するまたは置換する組成物に関する。この粉末混合物を、ボールミル中で行われる個々の粉末成分の粉砕前に徹底的に混合する。ASTM C266-89 (接着剤、セメントおよび硬膏剤の凝固を確認するための標準) によると、2gの粉末および1mlの水を混合した後、そのセメントの混合物の硬化特性の結果は、以下の通りである：

1. 4分5秒後に軽いギルモア針を用いて測定した硬化時間（第一のA z t）。
2. 8分40秒後に重いギルモア針を用いて測定した硬化時間（第二のA z t）

【0051】

上述の処方および同一の粉末／液体比を用いて、直径6 mm×高さ12 mmの円柱状の試験片は、リンゲル溶液中で24時間インキュベートした後10³～6 M P aの圧力強度に達する。

【0052】

従つてこの組成物は、硬化に際して非常によい反応時間を示し、よい圧力強度を与える。

【0053】

(実施例2) 基本混合物を、実施例1に記載されたように調製した。

ただし、2 gの粉末に対して、100 μg/mlのサッカロースー8硫酸をさらに含む、5 mM トランノースー6ーリン酸（M-6-P）（Sigma）の水溶液1 mlが、移植可能なペーストの調製のための混合溶液として用い得る。

【0054】

この場合において、第一のA z tは、4分であり、そして第二のA z tは8分10秒である。

【0055】

(実施例3) 基本混合物を、実施例1に記載されたように調製した。

実施例1および2に示した粉末混合物ならびに以前に記載された粉末混合物に加えて、基本混合物（CaKPO₄、Ca₂NaK（PO₄）₂およびMOPM）ならびにCaHPO₄・H₂O、CaCO₃およびCaHPO₄を含むさらなる混合物を、提唱する。粉末含量全体に対して1～60重量%のCaHPO₄・H₂Oを添加した基本混合物、または粉末含量全体に比して1～60重量%のCaCO₃を添加した基本混合物の組合せが、特に好適な粉末混合物であることが示された。

【0056】

基本混合物へのCaHPO₄・H₂OおよびCaCO₃の組合せの添加もまた、

有利であり、混合物全体に対して、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の重量%の比は、1%と30%との間で、そして CaCO_3 の比は、30%と1%との間である。

【0057】

(実施例4)

以下の組成物の混合物：11.5 gの $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を添加した、1.3.92 gの CaPO_4 、19.93 gの $\text{Ca}_2\text{Na}_2\text{K}(\text{PO}_4)_2$ および10.41 gのMCPMの基本混合物。

【0058】

上記の成分を、ボールミル中で混合しそして粉碎する。0.9 mlの水と共にこの粉末2 gを混合するのに際して、4分30秒の第一のAztおよび1分15秒の第二のAztが生じる。したがって、このペーストは、実施例4のペースト【0059】と同一である。

このペーストもまた、水の代わりに、0.9 mlの水溶性の、2% Na_2HPO_4 溶液と混合し得る。次いで第一のAztは、2分45秒であり、そして第二のAztは、7分25秒である。

【0060】このペーストは、水溶性の、2% Na_2HPO_4 溶液と混合し得る。

$\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (DCPD) の添加によって、試験シリンダー (実施例1を参照) の圧力強度は、16 MPaに上昇する。これは、実施例1で述べたものより明らかに高い値であり、この処方では、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ なしに行われた。

【0061】このペーストは、水溶性の、2% Na_2HPO_4 溶液と混合し得る。このペーストは、実施例5)のペーストと同一である。

この場合において、実施例4に記載されたものに類似の粉末混合物を含む。ただし、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (DCPD) の代わりに、無水物 (CaH_2PO_4) を用い、他の組成物は同一のままである。

【0062】このペーストは、水溶性の、2% Na_2HPO_4 溶液と混合し得る。

この粉末2 gを0.9 mlの水溶性の、2% Na_2HPO_4 溶液と混合するのに際して、同一の硬化時間が、実施例4に記載されるように達成されるが、圧力強度は、(実施例1に記載されるように測定して) 16.9 MPaに減少する。

【0063】

(実施例6)

これは、10% CaCO_3 の添加を伴う、実施例1に記載されるような粉末混合物を含む。

【0064】

第一のA z tは、2分であり、第二のA z tは、7分45秒である。圧力強度は、リンゲル溶液中で37℃で24時間にわたってインキュベートした後、7.3MPaである。

【0065】

(実施例7) 本実施例は、実施例1の組成物に、リンゲル溶液を添加する。

この処方では、まず、実施例1に記載されるような粉末混合物を含むが、さらに6gの CaHPO_4 および6gの CaCO_3 が添加されている。2gの粉末と1mlの水を混合した後、6分30秒の第一のA z tを生じ、および12分の第二のA z tを生じる。

【0066】 本実施例は、実施例1の組成物に、リンゲル溶液を添加する。

水の代わりに4% NaHPO_4 を用いる以外は同一の粉末混合物を使用する場合、3分30秒の第一のA z tおよび9分15秒の第二のA z tを得る。

(実施例8) 本実施例は、実施例1の組成物に、リンゲル溶液を添加する。

(実施例8) 本実施例は、実施例1の組成物に、リンゲル溶液を添加する。この処方において、実施例1による組成物を有する粉末混合物2gを、1mlのSobelin Soluble 600mg溶液と混合する。硬化時間は、実施例1に示された時間と比べていくらか延長する。第一のA z tは、6分30秒であり、そして第二のA z tは、13分である。

【0068】 本実施例は、実施例1の組成物に、リンゲル溶液を添加する。

(実施例9) 本実施例は、実施例1の組成物に、リンゲル溶液を添加する。

この処方において、実施例1による組成物を有する粉末混合物2gを、1mlのDuragen amircin 160mg溶液と混合する。この混合は、たった15秒後に良い粘調度のペーストを生じ、これはさらなる液体との接触に際して、もはや、分離もせず、柔らかくもならない。硬化時間は、実施例1と比べて変わらない。

【0000】

【0069】

【実施例10】

この処方において、実施例1による組成物を有する粉末混合物2gを、1mlのClont i. v. 注入溶液(Bayer)と混合する。混合の開始たった15秒後に、堅固に接着するペーストを得、これは、水との接触に際して決して分散しない。硬化時間は、実施例1と比べていくらか短い。第一のAztは、3分55秒であり、そして第二のAztは、8分である。

Category	Description of the invention	Priority
I	<p>1. A composition comprising a powder mixture of 2g and 1ml of Clont i. v. injection solution (Bayer) mixed together. The mixture is applied to a surface and, after 15 seconds, a solid adhesive paste is obtained which does not disperse upon contact with water. The curing time is shorter than in Example 1. The first Azt is 3 minutes 55 seconds and the second Azt is 8 minutes.</p>	A
II	<p>2. A composition comprising a powder mixture of 2g and 1ml of Clont i. v. injection solution (Bayer) mixed together. The mixture is applied to a surface and, after 15 seconds, a solid adhesive paste is obtained which does not disperse upon contact with water. The curing time is shorter than in Example 1. The first Azt is 3 minutes 55 seconds and the second Azt is 8 minutes.</p>	A
III	<p>3. A composition comprising a powder mixture of 2g and 1ml of Clont i. v. injection solution (Bayer) mixed together. The mixture is applied to a surface and, after 15 seconds, a solid adhesive paste is obtained which does not disperse upon contact with water. The curing time is shorter than in Example 1. The first Azt is 3 minutes 55 seconds and the second Azt is 8 minutes.</p>	A

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 00/07915	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L24/00 A61L27/10 A61L27/12 A61K6/033	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
A	FR 2 772 746 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 25 June 1999 (1999-06-25) abstract page 5 table 5 1
A	EP 0 543 765 A (BOLTONG MARIA G) 26 May 1993 (1993-05-26) cited in the application abstract claims; table 1 1,4,5, 18,19
A	WO 99 17710 A (LANDUYT PASCALE VAN ; ROBERT MATHYS STIFTUNG DR H C (CH); BOHNER MA) 15 April 1999 (1999-04-15) the whole document 1,4,5, 10,11, 18,19
-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 12 December 2000	Date of mailing of the international search report 27/12/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5816 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/07915

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GILKNABE, R.; GILDENHAAR, R.: "Morphological evaluation of osteoblasts cultured on different calcium phosphate ceramics" BIOMATERIALS 18(1997) 1339-1347, XP002155198 page 1339 - page 1340	1
X, P	EP 002 513 A5 (MERCK PATENT GMBH) 24 May 2000 (20000524) 9, the whole document	1, 3-10, 12, 15-19
A	BERGER, G.; GILDENHAAR, R.: "Resorbable glass ceramics with controlled dissolution" VORTR. POSTER-SYMP. MATERIALFORSCHUNG, vol. 3, - 1991 pages 2621-2623, XP000972626 the whole document	1, 4, 5, 9-11
A	MULLER-MAI, C.; BERGER, G.; VOIGT, C.: "The bony reaction to rapidly degradable glass-ceramics based on the new phase $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ " BIOMATERIALS, vol. 10, - 1997 pages 53-56, XP000972623 the whole document	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent family members

International Application No.

PCT/EP 00/07915

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2772746 A	25-06-1999	EP 1042252 A	11-10-2000
		WO 9933766 A	08-07-1999
EP 0643765 A	26-05-1993	ES 2040626 B	16-05-1994
		JP 7206489 A	08-08-1995
		US 5605713 A	25-02-1997
WO 9917710 A	15-04-1999	EP 1023032 A	02-08-2000
EP 1002513 A	24-05-2000	DE 19853832 A	25-05-2000
		JP 2000159564 A	13-06-2000

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード (参考)
C 0 4 B 24:10 24:14)		C 0 4 B 24:14	
Fターム(参考)	4C081 AB02 AB06 BB08 CD112 CD27 CD28 CD31 CF031 DA14 4C089 AA06 BA03 BA16 BC01 CA03 4G012 PA10 PB08 PB11 PB19 PB21 PC01 PC11 PE04		

